

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Antibiotik merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan di dunia terkait dengan banyaknya kejadian infeksi bakteri. Menurut WHO (2006), rumah sakit selalu mengeluarkan lebih dari seperempat anggarannya untuk biaya penggunaan antibiotik. Di negara yang sudah maju 13-37% dari seluruh penderita yang dirawat di rumah sakit mendapatkan antibiotik baik secara tunggal maupun kombinasi, sedangkan di negara berkembang 30-80% penderita yang dirawat di rumah sakit mendapat antibiotik. Seringkali penggunaan antibiotik dapat menimbulkan masalah resistensi dan efek obat yang tidak dikehendaki, oleh karena itu penggunaan antibiotik harus mengikuti strategi persepsan antibiotik (Johns Hopkins Medicine *et al.*, 2015).

Penulisan resep dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat tersebut cenderung meluas. *The Center for Disease Control and Prevention in USA* menyebutkan terdapat 50 juta persepsan antibiotik yang tidak diperlukan (*unnecessary prescribing*) dari 150 juta persepsan setiap tahun (Center for Disease Control and Prevention *et al.*, 2013).

Terkait dengan persepsan yang tidak diperlukan, penelitian yang dilakukan di dua rumah sakit di Yogyakarta pada tahun 2006-2007 dengan kriteria inklusi yaitu pasien 65 tahun ke atas dan memiliki data rekam medik yang lengkap, yang dibagi menjadi kelompok A (pasien yang menerima kurang dari lima obat perhari) dan kelompok B (pasien yang menerima lebih dari lima obat perhari) menyebutkan bahwa terjadi 63 kasus (63%) dengan total kejadian 117 kasus. Dari 100 pasien, 24% menerima lebih dari lima obat perhari selama tinggal di rumah sakit. Jumlah kejadian terapi obat yang tidak perlu pada pasien dengan 5 atau kurang perhari lebih rendah dibandingkan pasien dengan lebih dari lima obat perhari selama tinggal di rumah sakit (Rahmawati *et al.*, 2009).

Penyakit infeksi seringkali dialami oleh pasien geriatri karena pada geriatri memiliki kerentanan terhadap infeksi yang lebih tinggi dibandingkan pasien lain

(Beckett *et al.*, 2014), hal ini yang mendasari penulis untuk melakukan penelitian dan memilih RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Jawa Tengah yang berada di negara berkembang (Indonesia) dan juga karena di rumah sakit ini belum pernah dilakukan penelitian yang berkaitan dengan ketepatan penggunaan antibiotik sebelumnya terutama pada geriatri yang berkaitan dengan ketepatan indikasi, ketepatan pasien, ketepatan obat, dan ketepatan dosis yang meliputi tepat besaran dosis, tepat frekuensi, tepat durasi, dan tepat rute pemberian penggunaan antibiotik pada pasien usia lanjut (geriatri) yang menderita penyakit diare, sepsis, dan infeksi saluran kemih (ISK) karena tiga penyakit infeksi tersebut memiliki jumlah penderita tertinggi di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten pada tahun 2014.

Penelitian ini mengevaluasi penggunaan antibiotik karena pasien geriatri memiliki risiko yang lebih besar mengalami ketidaktepatan penggunaan antibiotik daripada anak-anak dan orang dewasa, salah satu faktor yang sering kali menjadi penyebab yaitu menurunnya fungsi hati dan ginjal pada pasien geriatri, kerentanan terhadap penyakit infeksi meningkat dengan bertambahnya usia, penurunan pH pada gastrointestinal pada proses absorpsi, penurunan cairan tubuh pada proses distribusi, penurunan aliran darah hepatic pada proses metabolisme, dan penurunan sekresi tubular pada klirens (Eko, 2013). Kemudian pada penggunaan antibiotik, penyakit infeksi sering kali diderita oleh penduduk di negara berkembang dari pada di negara maju, berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotik di berbagai bagian rumah sakit ditemukan 30% sampai dengan 80% tidak didasarkan pada indikasi. Intensitas penggunaan antibiotik yang relatif tinggi menimbulkan berbagai permasalahan dan merupakan ancaman global bagi kesehatan terutama resistensi bakteri terhadap antibiotik. Selain berdampak pada morbiditas dan mortalitas, juga memberi dampak negatif terhadap ekonomi dan sosial yang sangat tinggi (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka yang menjadi masalah dalam penelitian ini adalah berapa besar ketepatan penggunaan antibiotik pada penyakit diare, sepsis, dan infeksi saluran kemih (ISK) terutama masalah tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis (besaran dosis, frekuensi, durasi, dan rute pemberian) pada pasien geriatri di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Jawa Tengah periode Januari-Desember 2014?

C. Tujuan Penelitian

Dari latar belakang dan perumusan masalah tersebut maka tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui seberapa besar ketepatan penggunaan antibiotik pada penyakit diare, sepsis, dan infeksi saluran kemih (ISK) yang berkaitan dengan tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis (besaran dosis, frekuensi, durasi, dan rute pemberian) pada pasien geriatri di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Jawa Tengah periode Januari-Desember 2014.

D. Tinjauan Pustaka

1. Geriatri

Pasien geriatri atau usia lanjut didefinisikan sebagai pasien yang berumur lebih dari 65 tahun. Pada kenyataannya pasien usia lanjut sering menderita beberapa penyakit sekaligus dan memerlukan diagnosis yang tepat. Gejala yang dialami oleh pasien lansia kemungkinan besar tidak spesifik seperti pasien dewasa (Midlov *et al.*, 2009). Pasien lansia memerlukan pelayanan farmasi yang berbeda dari pasien muda. Penyakit yang beragam dan kerumitan regimen pengobatan adalah hal yang sering terjadi pada pasien lansia. Faktor-faktor inilah yang menyebabkan pasien mengalami kesulitan dalam mematuhi proses pengobatan seperti menggunakan obat dengan indikasi yang salah, menggunakan obat dengan indikasi yang tidak tepat atau menghentikan penggunaan obat (*British National Formulary*, 2009).

2. Penggunaan Antibiotik pada Pasien Geriatri

a. Prinsip penggunaan antibiotik pada pasien geriatri

Hal yang harus diperhatikan pada pemberian antibiotik pada usia lanjut yaitu:

- 1) Pada umumnya pasien usia lanjut (>60 tahun) mengalami gangguan fungsi ginjal sehingga penggunaan antibiotik tertentu yang eliminasinya terutama melalui ginjal memerlukan penyesuaian dosis atau perpanjangan interval pemberian.
- 2) Pada usia lanjut komorbiditas menyebabkan mereka menggunakan berbagai jenis obat sehingga perlu dipertimbangkan penggunaan obat dengan antibiotik.
- 3) Terapi antibiotik empiris pada pasien usia lanjut perlu segera dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikrobiologi dan penunjang yang lain.

(Kementerian Kesehatan, 2011)

b. Farmakokinetik antibiotik pada pasien geriatri menurut Eko (2013)

1) Absorpsi

- a) Perubahan sekresi getah lambung yang meliputi penurunan volume dan keasaman getah lambung.
- b) Perubahan pada mukosa saluran cerna.
- c) Perubahan pada laju pengosongan lambung dan motilitas usus serta berkurangnya aliran darah mesentrik.

2) Distribusi

- a) Peningkatan lemak: peningkatan volume distribusi obat-obatan yang bersifat lipofilik (seperti antidepresan, antipsikotik, dan benzodiazepin).
- b) Penurunan cairan tubuh: penurunan volume distribusi dari obat-obat yang bersifat hidrofilik (seperti asetaminophen).
- c) Penurunan serum albumin

3) Metabolisme

- a) Penurunan aliran darah hepatic: penurunan obat-obatan klierens hepatic dengan koefisien ekstaksi yang tinggi.
- b) Penurunan massa hati: penurunan angka fungsi hepatosit.
- c) Penurunan aktivitas enzim: reaksi oksidasi yang lambat.

- 4) Klirens
 - a) Penurunan filtrasi glomerular
 - b) Penurunan sekresi tubular

3. Dosis

a. Dosis pada penggunaan antibiotik

Aktivitas antibiotik dapat dikuantifikasi dengan mengintegrasikan parameter-parameter PK (farmakokinetik)/PD (farmakodinamik) dengan KHM. Parameter tersebut yaitu: rasio kadar puncak/KHM, waktu > KHM, dan rasio AUC-24jam/KHM. Tiga sifat farmakodinamik antibiotik yang paling baik untuk menjelaskan aktivitas bakterisidal adalah *time-dependence*, *concentration-dependence*, dan efek persisten. Kecepatan bakterisidal ditentukan oleh panjang waktu yang diperlukan untuk membunuh bakteri (*time-dependence*), atau efek meningkatkan kadar obat (*concentration-dependence*). Efek persisten mencakup *Post-Antibiotic Effect* (PAE). PAE adalah supresi pertumbuhan bakteri secara persisten sesudah paparan antibiotik (Kementerian Kesehatan, 2011).

b. Penyesuaian dosis pada penurunan fungsi hati

Pedoman penyesuaian dosis insufisiensi fungsi liver tergantung dari kondisi fungsi hati tersebut. Secara umum dikatakan bahwa penyesuaian dosis hanya dilakukan pada insufisiensi hati serius sehingga insufisiensi ringan sampai sedang tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis. Strategi praktis sebagai berikut:

- 1) Dosis total harian diturunkan sampai 50% bagi obat yang tereliminasi melalui liver pada pasien sakit hati serius.
- 2) Sebagai alternatif, dapat menggunakan antibiotik yang tereliminasi melalui ginjal dengan dosis regular.

(Kementerian Kesehatan, 2011)

c. Penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal

- 1) Pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal, dosis antibiotik disesuaikan dengan bersihan kreatinin (*creatinine clearance*). Penyesuaian dosis penting untuk dilakukan terhadap obat dengan rasio toksik–terapeutik

yang sempit, atau obat yang dikonsumsi oleh pasien yang sedang mengalami penyakit ginjal.

- 2) Menghindari obat yang bersifat nefrotoksik.

(Kementerian Kesehatan, 2011)

4. Diare

Diare adalah peradangan mukosa lambung dan usus halus yang ditandai dengan buang air besar lembek atau cair, dapat bercampur darah atau lendir, dengan frekuensi 3 kali atau lebih dalam waktu 24 jam, dan disertai dengan muntah, demam, rasa tidak enak di perut, dan menurunnya nafsu makan. Apabila diare >30 hari disebut kronis. Penyebab diare antara lain infeksi, malabsorpsi, keracunan atau alergi makanan dan psikologis penderita. Infeksi yang menyebabkan diare akibat *Entamoeba histolytica* disebut disentri, bila disebabkan oleh *Giardia lamblia* disebut giardiasis, sedangkan bila disebabkan oleh *Vibrio cholera* disebut kolera (Menteri Kesehatan RI, 2014).

a. Jenis-jenis diare

- 1) Diare spesifik, disebabkan karena adanya infeksi seperti virus, bakteri, maupun parasit. Gejala diare spesifik yaitu terdapat kenaikan suhu tubuh pada penderita, ditemukannya lendir atau darah pada tinja.
- 2) Diare non-spesifik, dapat terjadi akibat salah makan, ketidakmampuan lambung dalam memetabolisme laktosa, dan lain-lain. Gejala yang ditimbulkan yaitu tidak adanya kenaikan suhu pada penderita dan tidak adanya lendir atau darah pada tinja.

(Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2007)

Diare yang hanya sekali-sekali tidak berbahaya dan biasanya sembuh sendiri. Tetapi diare yang berat bisa menyebabkan dehidrasi dan bisa membahayakan jiwa. Dehidrasi adalah suatu keadaan dimana tubuh kekurangan cairan tubuh yang dapat berakibat kematian. Pada kasus yang jarang, diare yang terus-menerus mungkin merupakan gejala penyakit berat seperti tipus, kolera atau kanker usus (Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2007).

b. Faktor risiko penyakit diare yaitu:

- 1) Kebersihan dan sanitasi lingkungan yang kurang.
- 2) Riwayat intoleransi laktosa, riwayat alergi obat.
- 3) Infeksi HIV atau infeksi menular seksual.

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

c. Penatalaksanaan penyakit diare

Pada umumnya diare akut bersifat ringan dan sembuh cepat dengan sendirinya melalui rehidrasi dan obat antidiare, sehingga jarang diperlukan evaluasi lebih lanjut. Pasien diare yang belum dehidrasi dapat diberikan obat anti diare untuk mengurangi gejala dan antimikroba untuk terapi definitif (Menteri Kesehatan RI, 2014).

Obat antidiare, antara lain:

- a. Turunan opioid: loperamide, difenoksilat atropine, tinktur opium.
- b. Obat ini sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan disentri yang disertai demam, dan penggunaannya harus dihentikan apabila diare semakin berat walaupun diberikan terapi.
- c. Bismut subsalisilat, hati-hati pada pasien *immunocompromised*, seperti HIV, karena dapat meningkatkan risiko terjadinya bismuth encephalopathy.
- d. Obat yang mengeraskan tinja: attapulgit 4x2 tablet/hari atau smectite 3x1 saset diberikan tiap BAB encer sampai diare stop.
- e. Obat anti sekretorik atau anti enkefalinase: Hidrasek 3x1/ hari.

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

Antimikroba diare non-spesifik, antara lain:

- a. Golongan kuinolon yaitu siprofloksasin 2x500 mg/hari selama 5-7 hari, atau
- b. Trimetoprim/Sulfametoksazol 160/800 2x1 tablet/hari.
- c. Apabila diare diduga disebabkan oleh Giardia, metronidazole dapat digunakan dengan dosis 3x500 mg/hari selama 7 hari.
- d. Bila diketahui etiologi dari diare akut, terapi disesuaikan dengan etiologi.

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

Antimikroba diare spesifik, antara lain:

Disentri:

- a. *Shigella* species: trimetoprim-sulfametoksazol DS, 2x1, 3-5 hari. Dapat menggunakan alternatif obat seperti ofloksasin 300 mg, norfloksasin 400 mg, atau siprofloksasin 500 mg 2x1 selama 3 hari, atau asam nalidiksik 1 gram/hari selama 5 hari, azitromisin 500 mg 1x1 secara oral, kemudian 250 mg 1x1 selama 4 hari secara oral.
- b. *Salmonella*
 - 1) *Nontyphoidal*: trimetoprim-sulfametoksazol, DS 2x1, ofloksasin 300 mg, norfloksasin 400 mg, atau siprofloksasin 500 mg 2x1 selama 5 hari, atau seftriakson 2 gram intravena atau sefotaksim 2 gram intravena 3x1 selama 5 hari.
 - 2) *Campylobacter*: eritromisin 500 mg 2x1 secara oral selama 5 hari, azitromisin 1.000 mg 1x1 secara oral.
- c. *Yersinia species*: kombinasi terapi dengan doksisisiklin, aminoglikosida, trimetoprim-sulfametoksazol, atau fluorokuinolon.

5. Infeksi Saluran Kemih (ISK)

Masalah infeksi saluran kemih tersering adalah sistitis akut, sistitis kronik, dan uretritis. Faktor risiko ISK yaitu riwayat diabetes melitus, riwayat kencing batu (urolitiasis), kurang menjaga kebersihan, riwayat keputihan, kehamilan, riwayat infeksi saluran kemih sebelumnya, riwayat pemakaian kontrasepsi diafragma, kebiasaan menahan kencing, hubungan seksual, anomali struktur saluran kemih (Menteri Kesehatan RI, 2014). ISK dibagi menjadi 2 yaitu ISK bawah dan ISK atas. ISK bawah memiliki gejala seperti disuria, nokturia, dan hematuria, sedangkan ISK atas memiliki gejala seperti nyeri pinggang, demam, mual, muntah, dan malaise (Dipiro *et al.*, 2008).

Penatalaksanaan terapi:

- a. Minum air putih minimal 2 liter/hari bila fungsi ginjal normal.
- b. Menjaga higienitas genitalia eksterna.

- c. Pemberian antibiotik golongan fluorokuinolon dengan durasi 7-10 hari pada perempuan dan 10-14 hari pada laki-laki.

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

Penyebab penyakit komplikasi yang dapat disebabkan oleh ISK yaitu:

- a. Kelainan saluran kemih
- b. Wanita hamil, obstruksi saluran kemih
- c. Pada pria seperti gangguan prostat, diabetes, *immunocompromised*, resistensi multiobat.

(*Infectious Disease Society of America*, 2012)

Antibiotik yang direkomendasikan oleh IDSA (*Infectious Disease Society of America*) dan Dippiro *et al.*, (2008) untuk pasien ISK yaitu:

- a. Cistitis: trimetoprim-sulfametoksazol sebagai pilihan utama 2 DS tablet *single dose* selama 1 hari atau 1 DS tablet 2x1 selama 3 hari, golongan fluorokuinolon yaitu siprofloksasin 500 mg 2x1 selama 3 hari secara intravena. Apabila ISK mengalami komplikasi dapat digunakan juga golongan trimetoprim-sulfametoksazol 1 DS tablet 2x1 selama 7-10 hari, trimetoprim 100 mg 2x1 selama 7-10 hari, siprofloksasin 250-500 mg 2x1 7-10 hari secara intravena.
- b. Pyelonefritis: golongan trimetoprim-sulfametoksazol 2 DS tablet *single dose* selama 1 hari atau 1 DS tablet 2x1 selama 14 hari, golongan fluorokuinolon yaitu siprofloksasin 500 mg 2x1 selama 3 hari secara intravena selama 14 hari.

(*Infectious Disease Society of America*, 2012 dan Dippiro *et al.*, 2008)

6. Sepsis

Sepsis adalah respon sistemik jaringan tubuh yang rusak karena infeksi yang menyebabkan disfungsi organ akut. Sepsis syok adalah sepsis berat ditambah hipotensi. Penyakit infeksi ini hampir sama dengan politrauma, *acute miokard infark*, atau stroke (*Infectious Disease Society of America*, 2013).

Gejala klinis *shock* septik tidak dapat dilepaskan dari keadaan sepsis sendiri berupa sindroma reaksi inflamasi sistemik (SIRS) yaitu terdapat dua gejala atau lebih, seperti:

- a. Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ atau 36°C

- b. *Heart rate* > 90x/menit
- c. Frekuensi nafas > 20x/menit
- d. Leukosit > 12.000 sel/mm atau <4.000 sel/mm atau >10% bentuk imatur.

(Menteri Kesehatan RI, 2014)

Antibiotik terapi:

- a. Pemberian antibiotik secara intravena efektif pada satu jam pertama untuk mengatasi syok septik.
- b. Pemberian terapi satu atau lebih obat yang memiliki aktivitas untuk semua patogen.
- c. Rejimen antibiotik harus ditinjau setiap hari.
- d. Kombinasi terapi empiris untuk pasien neutropenia dengan sepsis berat.
- e. Pemberian antibiotik diusahakan harus sesuai dengan pola patogen. IDSA menyarankan pemberian kombinasi antibiotik untuk pasien neutropenia atau sepsis berat. Untuk pasien dengan infeksi berat yang terkait dengan kegagalan pernafasan dan syok septik, terapi kombinasi dengan spektrum yang diperpanjang seperti beta-laktam dan aminoglikosida atau fluorokuinolon disarankan untuk bakteri *P. aeruginosa*. Demikian pula dengan kombinasi beta-laktam dan makrolide digunakan untuk pasien dengan infeksi bakteri *Streptococcus pneumoniae*. Untuk sepsis dengan penyakit penyerta pneumonia dapat digunakan antibiotik golongan fluoroquinolon terbaru seperti levofloksasin 750 mg 1x1 secara intravena (Dipiro *et al.*, 2008).
- f. Terapi kombinasi tidak boleh diberikan selama lebih dari 3-5 hari.
- g. Durasi terapi biasanya 7-10 hari, khususnya bagi pasien yang memiliki respon klinis yang lambat.
- h. Antibiotik tidak boleh diberikan kepada pasien dengan keadaan inflamasi parah.

(*Infectious Disease Society of America*, 2013 dan *Nebraska Medical Centre*, 2014)

E. Landasan Teori

Penulisan resep dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat tersebut cenderung meluas. *The Center for Disease Control and Prevention in USA* menyebutkan terdapat 50 juta peresepan antibiotik yang tidak diperlukan (*unnecessary prescribing*) dari 150 juta peresepan setiap tahun (Center for Disease Control and Prevention *et al.*, 2013).

Terkait dengan peresepan yang tidak diperlukan, penelitian yang dilakukan di dua rumah sakit Yogyakarta pada tahun 2006-2007 dengan kriteria inklusi yaitu pasien 65 tahun ke atas dan memiliki data rekam medik yang lengkap, yang dibagi menjadi kelompok A (pasien yang menerima kurang dari lima obat perhari) dan kelompok B (pasien yang menerima lebih dari lima obat perhari) menyebutkan bahwa terjadi 63 kasus (63%) dengan total kejadian 117 kasus. Dari 100 pasien, 24% menerima lebih dari lima obat perhari selama tinggal di rumah sakit. Jumlah kejadian terapi obat yang tidak perlu pada pasien dengan 5 atau kurang perhari lebih rendah dibandingkan pasien dengan lebih dari lima obat perhari selama tinggal di rumah sakit (Rahmawati *et al.*, 2009).